

Vabysmo[®]

(faricimabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável
120 mg/ ml

faricimabe**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável 120 mg/ml

Cada cartucho contém 1 frasco-ampola com 0,24 ml de solução e 1 agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco.

VIA INTRAVÍTREA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Princípio ativo:** cada frasco-ampola contém 28,8 mg de faricimabe em 0,24 ml de solução. Isso fornece uma quantidade utilizável para administrar uma dose única de 0,05 ml que contém 6 mg de faricimabe.**Excipientes:** histidina, ácido acético, metionina, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 20 e água para injetáveis.**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES****Vabysmo®** é indicado para o tratamento de pacientes adultos com:

- Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) neovascular (exsudativa ou úmida)
- Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD)

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Tratamento da degeneração macular relacionada à idade neovascular (DMRI_n)**^{1,2}

A segurança e a eficácia de **Vabysmo®** foram avaliadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplos-cegos, controlados por comparador ativo, de dois anos em pacientes com DMRI_n, TENAYA e LUCERNE. Foram incluídos 1.329 pacientes nesses estudos, e 1.326 pacientes receberam, no mínimo, uma dose (664 com **Vabysmo®**). A idade dos pacientes variou de 50 a 99 anos, com média de 75,9 anos.

Em ambos os estudos, os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 a um dos dois grupos de tratamento:

- **Vabysmo®** 6 mg administrado até a cada 16 semanas (Q16W) após quatro doses mensais iniciais.
- Aflibercepte 2 mg administrado a cada oito semanas (Q8W) após três doses mensais iniciais.

Após as primeiras quatro doses mensais (semanas 0, 4, 8 e 12), os pacientes randomizados ao braço **Vabysmo®** receberam administração a cada 16 semanas (Q16W), a cada 12 semanas (Q12W) ou a cada 8 semanas (Q8W), com base em uma avaliação da atividade da doença nas semanas 20 e 24 e uso de critérios objetivos visuais e anatômicos pré-especificados, bem como avaliação clínica do(a) médico(a) responsável pelo tratamento. Os pacientes permaneceram nesses intervalos fixos de administração até a semana 60 sem terapia suplementar.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração média da melhor acuidade visual corrigida (BCVA), em relação ao valor medido na linha de base, quando a média foi realizada nas visitas das semanas 40, 44 e 48, conforme medida pela pontuação de letras do Estudo de Tratamento Precoce de Retinopatia Diabética (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – ETDRS). Em ambos os estudos, os pacientes tratados com **Vabysmo®** até Q16W apresentaram alteração média desde o valor basal comparável na BCVA, assim como os pacientes tratados com aflibercepte Q8W.

A proporção de pacientes em cada intervalo de tratamento diferente na semana 48 nos estudos TENAYA e LUCERNE, respectivamente, foi:

- Q16W, 46% e 45%
- Q12W, 34% e 33%
- Q8W, 20% e 22%

Tabela 1. Resultados de eficácia nas visitas de desfecho primário^a nos estudos TENAYA e LUCERNE

| Resultados de eficácia | TENAYA | | LUCERNE | |
|---|--|-----------------------------|--|-----------------------------|
| | Vabysmo [®] até Q16W n = 334 | Aflibercepte Q8W n = 337 | Vabysmo [®] até Q16W n = 331 | Aflibercepte Q8W n = 327 |
| Alteração média da BCVA em relação ao período basal conforme medida pela pontuação de letras ETDRS (IC de 95%) | 5,8 (4,6; 7,1) | 5,1 (3,9; 6,4) | 6,6 (5,3; 7,8) | 6,6 (5,3; 7,8) |
| Diferença na média do LS (IC de 95%) | 0,7 (-1,1; 2,5) | | 0,0 (-1,7; 1,8) | |
| Proporção de pacientes com ganho de ≥ 15 letras desde a visita basal (proporção ponderada de CMH, IC de 95%) | 20,0% (15,6%, 24,4%) | 15,7% (11,9%, 19,6%) | 20,2% (15,9%, 24,6%) | 22,2% (17,7%, 26,8%) |
| Diferença na % de CMH ponderada (IC de 95%) | 4,3% (-1,6%, 10,1%) | | -2,0% (-8,3%, 4,3%) | |
| Proporção de pacientes que evitam perda de ≥ 15 letras desde a visita basal (proporção ponderada de CMH, IC de 95%) | 95,4% (93,0%, 97,7%) | 94,1% (91,5%, 96,7 %) | 95,8% (93,6%, 98,0%) | 97,3% (95,5%, 99,1%) |
| Diferença na % de CMH ponderada (IC de 95%) | 1,3% (-2,2%, 4,8%) | | -1,5% (-4,4%, 1,3%) | |

^a Média das semanas 40, 44 e 48

BCVA: melhor acuidade visual corrigida

ETDRS: Estudo de Tratamento Precoce de Retinopatia Diabética

IC: intervalo de confiança

LS: quadrado mínimo

CMH: método de Cochran–Mantel–Haenszel: um teste estatístico que gera estimativa de uma associação com um resultado binário e a utiliza para avaliação de variáveis categóricas.

Figura 1: Alteração média na acuidade visual desde o valor basal até a semana 48 no estudo TENAYA

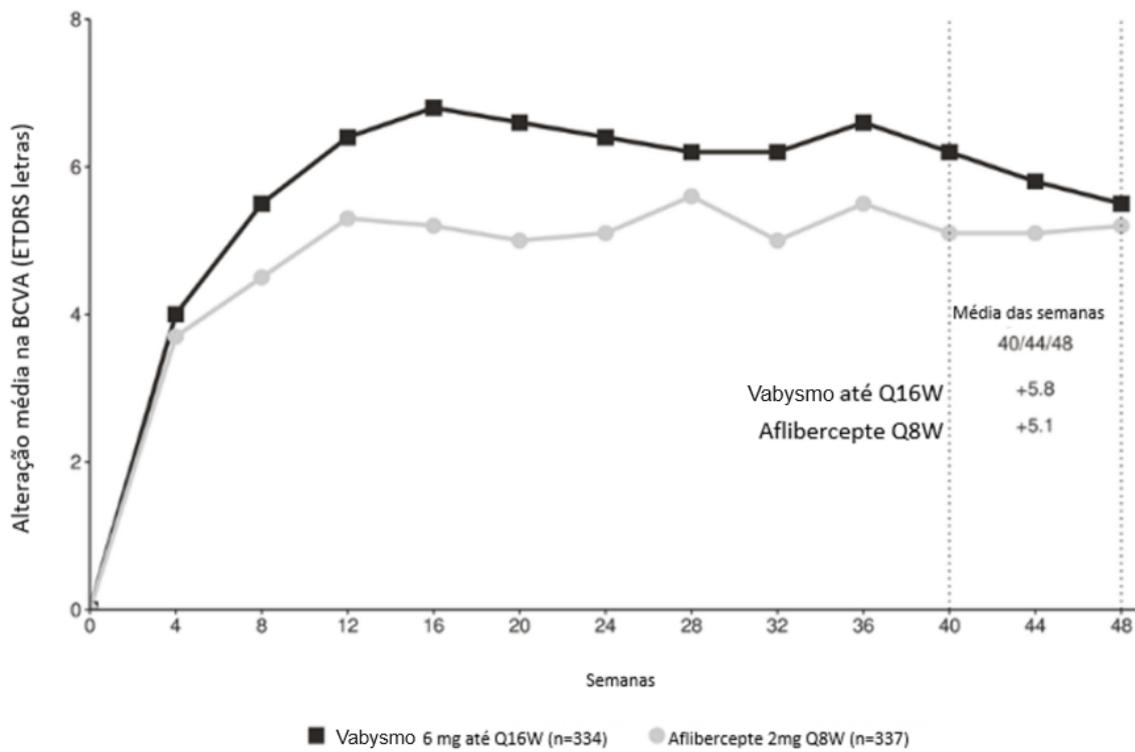
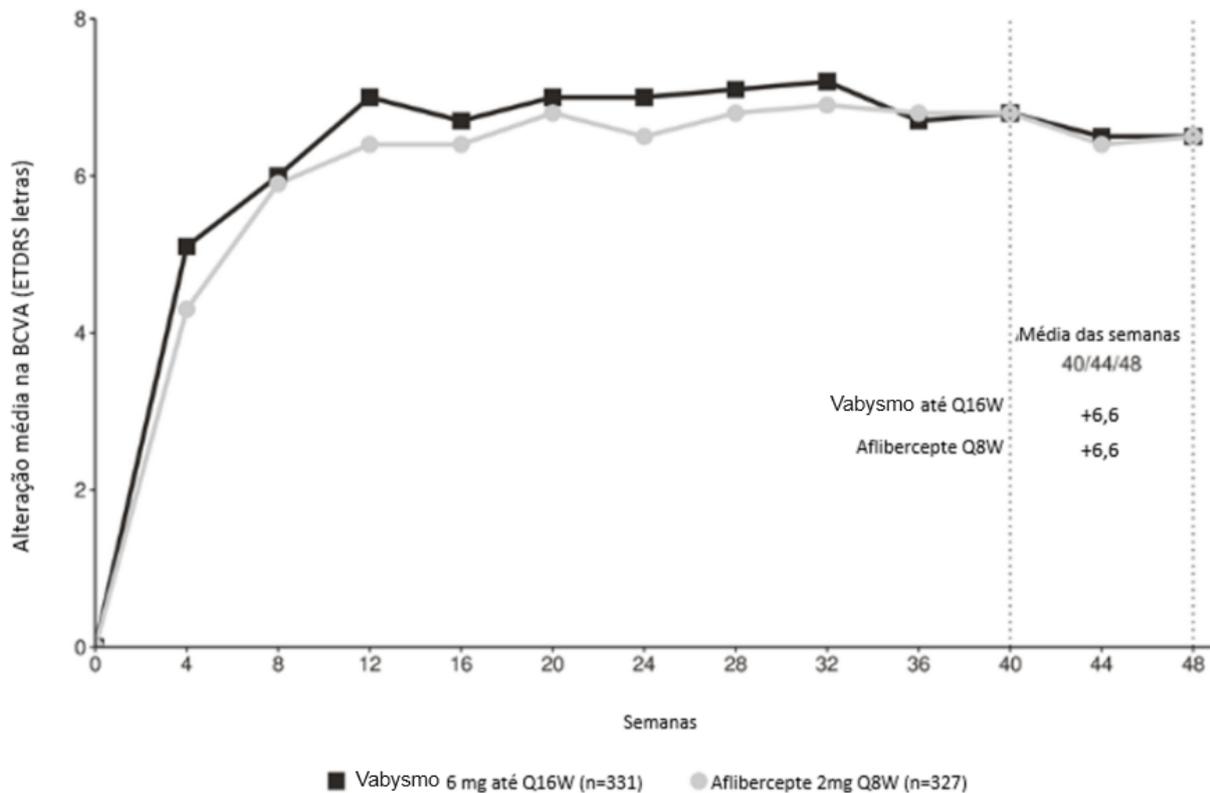


Figura 2: Alteração média na acuidade visual desde o valor basal até a semana 48 no estudo LUCERNE



Em ambos os estudos TENAYA e LUCERNE, melhoras desde o valor basal da BCVA e da espessura do subcampo central (CST) na semana 60 foram comparáveis entre os dois braços de tratamento e consistentes com as melhoras observadas na semana 48.

Os resultados de eficácia em todos os subgrupos avaliáveis (por exemplo, idade, sexo, raça, acuidade visual basal, tipo de lesão, tamanho da lesão) em cada estudo e na análise agrupada foram consistentes com os resultados nas populações gerais.

Em ambos os estudos, **Vabysmo**[®] até Q16W demonstrou melhoras clinicamente significativas desde a visita basal até a semana 48 na pontuação composta do Questionário de Função Visual do Instituto Nacional do Olho (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire* – NEI VFQ-25) que foram comparáveis a aflibercepte Q8W. Os pacientes nos braços **Vabysmo**[®] nos estudos TENAYA e LUCERNE atingiram melhora de ≥ 4 pontos desde o valor basal na pontuação composta do NEI VFQ-25 na semana 48.

A incidência de eventos adversos oculares no olho do estudo foi de 38,3% e 37,2% e de eventos adversos não oculares foi de 52,1% e 54,8%, até a Semana 48 nos braços faricimabe e aflibercepte, respectivamente (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

Tratamento do edema macular diabético (EMD)^{3,4,5,6}

A segurança e a eficácia de **Vabysmo**[®] foram avaliadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplos-cegos, controlados por comparador ativo por dois anos (YOSEMITE e RHINE) em pacientes com EMD. Foram incluídos 1.891 pacientes nos dois estudos com 1.622 (86%) pacientes completando os estudos até a semana 100. Um total de 1.887 pacientes foram tratados com, no mínimo, uma dose até a semana 56 (1.262 com **Vabysmo**[®]). A idade dos pacientes variou de 24 a 91 anos, com média de 62,2 anos. A população geral incluiu pacientes não tratados anteriormente com anti-VEGF (78%) e pacientes tratados anteriormente com um inibidor de VEGF antes da participação no estudo (22%). Em ambos os estudos, os pacientes foram randomizados em proporção de 1:1:1 a um dos três regimes de tratamento:

- **Vabysmo**[®] 6 mg Q8W após as 6 primeiras doses mensais.
- Administração de dose ajustável de **Vabysmo**[®] 6 mg até Q16W em intervalos de 4, 8, 12 ou 16 semanas após as 4 primeiras doses mensais.
- Aflibercepte 2 mg Q8W após as 5 primeiras doses mensais.

No braço de administração ajustável Q16W, o intervalo de administração pôde ser aumentado em etapas de 4 semanas ou pôde ser reduzido em etapas de 4 ou 8 semanas, com base na avaliação objetiva automatizada de critérios visuais e anatômicos pré-especificados de atividade da doença.

Resultados

Ambos os estudos demonstraram eficácia no desfecho primário, definido como a alteração média desde o valor basal da BCVA no ano 1 (média das visitas das semanas 48, 52 e 56), conforme medido pela Pontuação de Letras ETDRS. Em ambos os estudos, pacientes tratados com **Vabysmo**[®] até Q16W apresentaram uma alteração média desde o valor basal comparável na BCVA, assim como os pacientes tratados com aflibercepte Q8W no ano 1, e os aumentos de visão foram mantidos durante o ano 2. Os resultados detalhados de ambos os estudos são ilustrados na Tabela 2, Figura 3 e Figura 4 a seguir.

Após 4 doses mensais iniciais, os pacientes no braço de dosagem ajustável de **Vabysmo**[®] até Q16W poderiam ter recebido entre o mínimo de 6 e o máximo de 21 injeções totais até a semana 96. Na semana 52, 74% e 71% dos pacientes no braço de administração de dose ajustável de **Vabysmo**[®] até Q16W atingiram intervalo de administração de Q16W ou Q12W nos estudos YOSEMITE e RHINE, respectivamente (53% e 51% em Q16W, 21% e 20% em Q12W). Desses pacientes, 75% e 84% mantiveram a dosagem \geq Q12W sem redução do intervalo abaixo de Q12W até a semana 96; dos pacientes em Q16W na semana 52, 70% e 82% dos pacientes mantiveram a dosagem de Q16W sem redução do intervalo até a semana 96 nos estudos YOSEMITE e RHINE, respectivamente. Na semana 96, 78% dos pacientes no braço de dosagem ajustável de **Vabysmo**[®] até Q16W alcançaram um intervalo de dosagem Q16W ou Q12W em ambos os estudos (60% e 64% em Q16W, 18% e 14% em Q12W). Dos pacientes, 4% e 6% foram estendidos para Q8W e permaneceram em intervalos de dosagem \leq Q8W até a semana 96; 3% e 5% receberam apenas dosagem Q4W nos estudos YOSEMITE e RHINE até a semana 96, respectivamente.

Os resultados detalhados das análises dos estudos YOSEMITE e RHINE são listados na Tabela 2 e Figura 3 e Figura 4 a seguir.

Tabela 2. Resultados de eficácia nas visitas de desfecho primário no ano 1^a e no ano 2^b nos estudos YOSEMITE e RHINE

| Resultados de eficácia | YOSEMITE | | | | | | RHINE | | | | | |
|---|-------------------------|---|-----------------------------|-------------------------|---|-----------------------------|-------------------------|---|-----------------------------|-------------------------|---|-----------------------------|
| | Ano 1 | | | Ano 2 | | | Ano 1 | | | Ano 2 | | |
| | Vabysmo® Q8W n = 315 | Administração de dose ajustável de Vabysmo® até Q16W n = 313 | Aflibercepte Q8W n = 312 | Vabysmo® Q8W n = 262 | Administração de dose ajustável de Vabysmo® até Q16W n = 270 | Aflibercepte Q8W n = 259 | Vabysmo® Q8W n = 317 | Administração de dose ajustável de Vabysmo® até Q16W n = 319 | Aflibercepte Q8W n = 315 | Vabysmo® Q8W n = 259 | Administração de dose ajustável de Vabysmo® até Q16W n = 282 | Aflibercepte Q8W n = 254 |
| Alteração média na BCVA conforme medida pela pontuação de letras ETDRS desde a visita basal (IC de 97,5% no ano 1 e 95% no ano 2) | 10,7 (9,4; 12,0) | 11,6 (10,3; 12,9) | 10,9 (9,6; 12,2) | 10,7 (9,4; 12,1) | 10,7 (9,4; 12,1) | 11,4 (10,0; 12,7) | 11,8 (10,6; 13,0) | 10,8 (9,6; 11,9) | 10,3 (9,1; 11,4) | 10,9 (9,5; 12,3) | 10,1 (8,7; 11,5) | 9,4 (7,9; 10,8) |
| Diferença na média do LS (IC de 97,5% no ano 1 e 95% no ano 2) | -0,2 (-2,0; 1,6) | 0,7 (-1,1; 2,5) | | -0,7 (-2,6; 1,2) | -0,7 (-2,5; 1,2) | | 1,5 (-0,1; 3,2) | 0,5 (-1,1; 2,1) | | 1,5 (-0,5; 3,6) | 0,7 (-1,3; 2,7) | |
| Proporção de pacientes que ganharam, no mínimo, 15 letras na BCVA | 29,2% (23,9%, 34,5%) | 35,5% (30,1%, 40,9%) | 31,8% (26,6%, 37,0%) | 37,2% (31,4%; 42,9%) | 38,2% (32,8%; 43,7%) | 37,4% (31,7%; 43,0%) | 33,8% (28,4%, 39,2%) | 28,5% (23,6%, 33,3%) | 30,3% (25,0%, 35,5%) | 39,8% (34,0%; 45,6%) | 31,1% (26,1%; 36,1%) | 39,0% (33,2%; 44,8%) |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| desde a visita basal (proporção ponderada de CMH, IC de 95% no ano 1 e ano 2) | | | | | | | | | | | | |
| Diferença na % de CMH ponderada (IC de 95% no ano 1 e no ano 2) | -2,6% (-10,0%; 4,9%) | 3,5% (-4,0%; 11,1%) | | -0,2% (-8,2%; 7,8%) | 0,2% (-7,6%; 8,1%) | | 3,5% (-4,0%; 11,1%) | -2,0% (-9,1%; 5,2%) | | 0,8% (-7,4%; 9,0%) | -8% (-15,7%; -0,3%) | |
| Proporção de pacientes que evitaram perda de, no mínimo, 15 letras na BCVA desde a visita basal (proporção ponderada de CMH, IC de 95% no ano 1 e ano 2) | 98,1% (96,5%; 99,7%) | 98,6% (97,2%; 100,0%) | 98,9% (97,6%; 100,0%) | 97,6% (95,7%; 99,5%) | 97,8% (96,1%; 99,5%) | 98,0% (96,2%; 99,7%) | 98,9% (97,6%; 100,0%) | 98,7% (97,4%; 100,0%) | 98,6% (97,2%; 99,9%) | 96,6% (94,4%; 98,8%) | 96,8% (94,8%; 98,9%) | 97,6% (95,7%; 99,5%) |
| Diferença na % de CMH ponderada (IC de 95% no ano 1 e ano 2) | -0,8% (-2,8%; 1,3%) | -0,3% (-2,2%; 1,5%) | | -0,4% (-2,9%; 2,2%) | -0,2% (-2,6%; 2,2%) | | 0,3% (-1,6%; 2,1%) | 0,0% (-1,8%; 1,9%) | | -1,0% (-3,9%; 1,9%) | -0,7% (-3,5%; 2,0%) | |

^a Média das semanas 48, 52, 56

^b Média das semanas 92, 96, 100

BCVA: melhor acuidade visual corrigida

ETDRS: Estudo de Tratamento Precoce de Retinopatia Diabética

LS: quadrado mínimo

IC: intervalo de confiança

CMH: método de Cochran–Mantel–Haenszel: um teste estatístico que gera estimativa de uma associação com um resultado binário e a utiliza para avaliação de variáveis categóricas.

Observação: % ponderada de CMH para o braço aflibercepte apresentada para comparação de **Vabysmo**® Q8W *versus* aflibercepte, contudo, a % ponderada de CMH correspondente para comparação de **Vabysmo**® ajustável *versus* aflibercepte é similar à mostrada anteriormente.

Figura 3: Alteração média na acuidade visual desde o valor basal até o ano 2 (semana 100) no estudo YOSEMITE

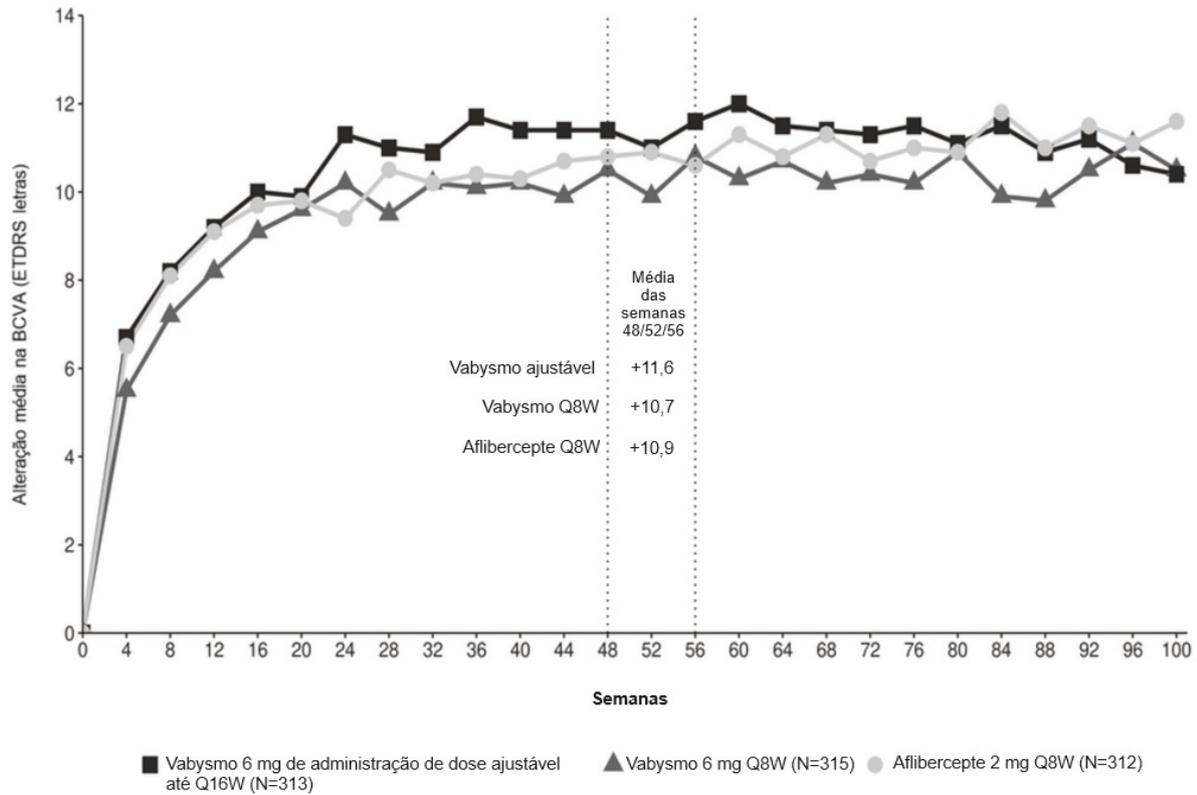
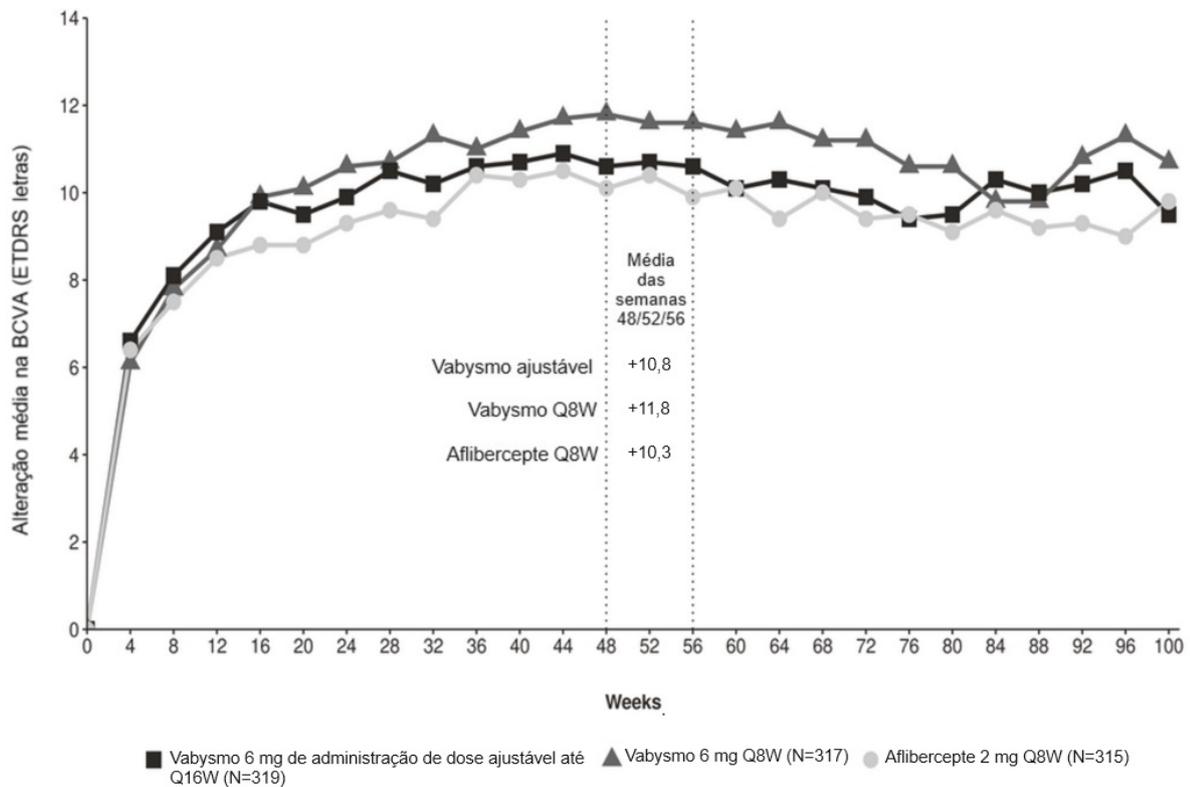


Figura 4: Alteração média na acuidade visual desde o valor basal até o ano 2 (semana 100) no estudo RHINE



Os resultados de eficácia em pacientes não tratados anteriormente com anti-VEGF antes da participação no estudo e em todos os demais subgrupos avaliáveis (por exemplo, por idade, sexo, raça, HbA1c basal, acuidade visual basal) em cada estudo foram consistentes com os resultados nas populações gerais.

Em todos os estudos, a administração de dose ajustável de **Vabysmo**[®] Q8W e até Q16W mostrou melhoras no desfecho de eficácia pré-especificado de mudança média desde a visita basal até a semana 52 nas pontuações compostas do NEI VFQ -25 que foram comparáveis a aflibercepte Q8W e ultrapassaram o limite de 4 pontos. **Vabysmo**[®] Q8W e dose ajustável até Q16W também demonstraram melhorias clinicamente significativas no desfecho de eficácia pré-especificado de mudança da linha de base até a semana 52 nas pontuações de atividades próximas, atividades à distância e de direção do NEI VFQ-25, que foram comparáveis ao aflibercepte Q8W. A magnitude dessas mudanças corresponde a um ganho de 15 letras no BCVA. Proporções comparáveis de pacientes tratados com **Vabysmo**[®] Q8W, dose ajustável de **Vabysmo**[®] até Q16W e aflibercepte Q8W apresentaram melhora clinicamente significativa de ≥ 4 pontos desde o valor basal até a semana 52 na pontuação composta de NEI VFQ -25, um desfecho de eficácia pré-especificado. Esses resultados foram mantidos na semana 100.

Um resultado chave adicional de eficácia em estudos de EMD foi a alteração na Escala de Severidade da Retinopatia Diabética do Estudo de Tratamento Precoce de Retinopatia Diabética (ETDRS-DRSS) desde a visita basal até a semana 52. Dos 1.891 pacientes incluídos nos estudos YOSEMITE e RHINE, respectivamente, 708 e 720 pacientes foram avaliáveis quanto aos desfechos de DR (retinopatia diabética).

As pontuações ETDRS-DRSS variaram de 10 a 71 na visita basal.

A maior parte dos pacientes, aproximadamente 60%, apresentou DR não proliferativa moderada a severa (DRSS 43/47/53) na visita basal.

Na semana 52, a proporção de pacientes com melhora em ≥ 2 estágios na ETDRS-DRSS foi de 43% a 46% nos braços **Vabysmo**[®] Q8W e **Vabysmo**[®] ajustável até Q16W em ambos os estudos, em comparação a 36% e 47% nos braços aflibercepte Q8W dos estudos YOSEMITE e RHINE, respectivamente. Os resultados na semana 96 foram de 43% a 54% nos braços **Vabysmo**[®] Q8W e **Vabysmo**[®] ajustável até Q16W em ambos os estudos, em comparação com 42% e 44% nos braços aflibercepte Q8W dos estudos YOSEMITE e RHINE, respectivamente.

Foram observados resultados comparáveis entre os braços de tratamento em ambos os estudos nas proporções de pacientes com melhora em ≥ 3 estágios na ETDRS-DRSS desde o valor basal na semana 52, e esses resultados foram mantidos na semana 96.

Os resultados das análises de melhora de ≥ 2 estágios e ≥ 3 estágios na ETDRS-DRSS desde a visita basal na semana 52 e na semana 96 são apresentados na Tabela 3 a seguir. A proporção de pacientes com melhora de ≥ 2 estágios na ETDRS-DRSS na visita basal, semanas 16, semana 52 e na semana 96, é mostrada nas Figuras 5 e 6 a seguir.

Tabela 3: Proporção de pacientes que atingiu melhora de ≥ 2 estágios e ≥ 3 estágios desde a visita basal na pontuação ETDRS-DRSS na semana 52 e na semana 96 nos estudos YOSEMITE e RHINE (população avaliável quanto a DR)

| | YOSEMITE | | | | | | RHINE | | | | | |
|---|-------------------------|---|-----------------------------|-------------------------|---|-----------------------------|-------------------------|---|-----------------------------|-------------------------|---|-----------------------------|
| | Semana 52 | | | Semana 96 | | | Semana 52 | | | Semana 96 | | |
| | Vabysmo® Q8W n = 237 | Administração de dose ajustável de Vabysmo® até Q16W n = 242 | Aflibercepte Q8W n = 229 | Vabysmo® Q8W n = 220 | Administração de dose ajustável de Vabysmo® até Q16W n = 234 | Aflibercepte Q8W n = 221 | Vabysmo® Q8W n = 231 | Administração de dose ajustável de Vabysmo® até Q16W n = 251 | Aflibercepte Q8W n = 238 | Vabysmo® Q8W n = 214 | Administração de dose ajustável de Vabysmo® até Q16W n = 228 | Aflibercepte Q8W n = 203 |
| Proporção de pacientes com melhora de ≥ 2 estágios de ETDRS-DRSS desde a visita basal (proporção ponderada de CMH) | 46,0% | 42,5% | 35,8% | 51,4% | 42,8% | 42,2% | 44,2% | 43,7% | 46,8% | 53,5% | 44,3% | 43,8% |
| Diferença ponderada (IC de 97,5% no ano 1 e 95% no ano 2) | 10,2% (0,3%; 20,0%) | 6,1% (-3,6%; 15,8%) | | 9,1% (0,0%; 18,2%) | 0,0% (-8,9%; 8,9%) | | -2,6% (-12,6%; 7,4%) | -3,5% (-13,4%; 6,3%) | | 9,7% (0,4%; 19,1%) | 0,3% (-8,9%; 9,5%) | |
| Proporção de pacientes com melhora de ≥ 3 estágios de ETDRS-DRSS desde a visita basal (proporção ponderada de CMH) | 16,8% | 15,5% | 14,7% | 22,4% | 14,6% | 20,9% | 16,7% | 18,9% | 19,4% | 25,1% | 19,3% | 21,8% |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|----------------------------|--|---------------------------|---------------------------|--|---------------------------|----------------------------|--|
| Diferença ponderada (IC de 95% no ano 1 e ano 2) | 2,1% (-4,3%, 8,6%) | 0,6% (-5,8%, 6,9%) | | 1,5% (-6,0%; 9,0%) | -6,7% (-13,6%; 0,1%) | | -0,2% (-5,8%, 5,3%) | -1,1% (-8,0%, 5,9%) | | 3,3% (-4,6%; 11,3%) | -2,7% (-10,2%; 4,8%) | |
|--|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|----------------------------|--|---------------------------|---------------------------|--|---------------------------|----------------------------|--|

ETDRS-DRSS: Escala de Severidade de Retinopatia Diabética do Estudo de Tratamento Precoce de Retinopatia Diabética

IC: intervalo de confiança

CMH: método de Cochran–Mantel–Haenszel: um teste estatístico que gera estimativa de uma associação com um resultado binário e a utiliza para avaliação de variáveis categóricas.

Observação: % ponderada de CMH para o braço aflibercepte apresentada para comparação de **Vabysmo**[®] Q8W *versus* aflibercepte, contudo, a % ponderada de CMH correspondente para comparação de **Vabysmo**[®] ajustável *versus* aflibercepte é similar à mostrada anteriormente.

Figura 5. Proporção de pacientes que atingiu melhora de ≥ 2 estágios desde a visita basal na pontuação ETDRS-DRSS na semana 16, semana 52 e semana 92 no estudo YOSEMITE

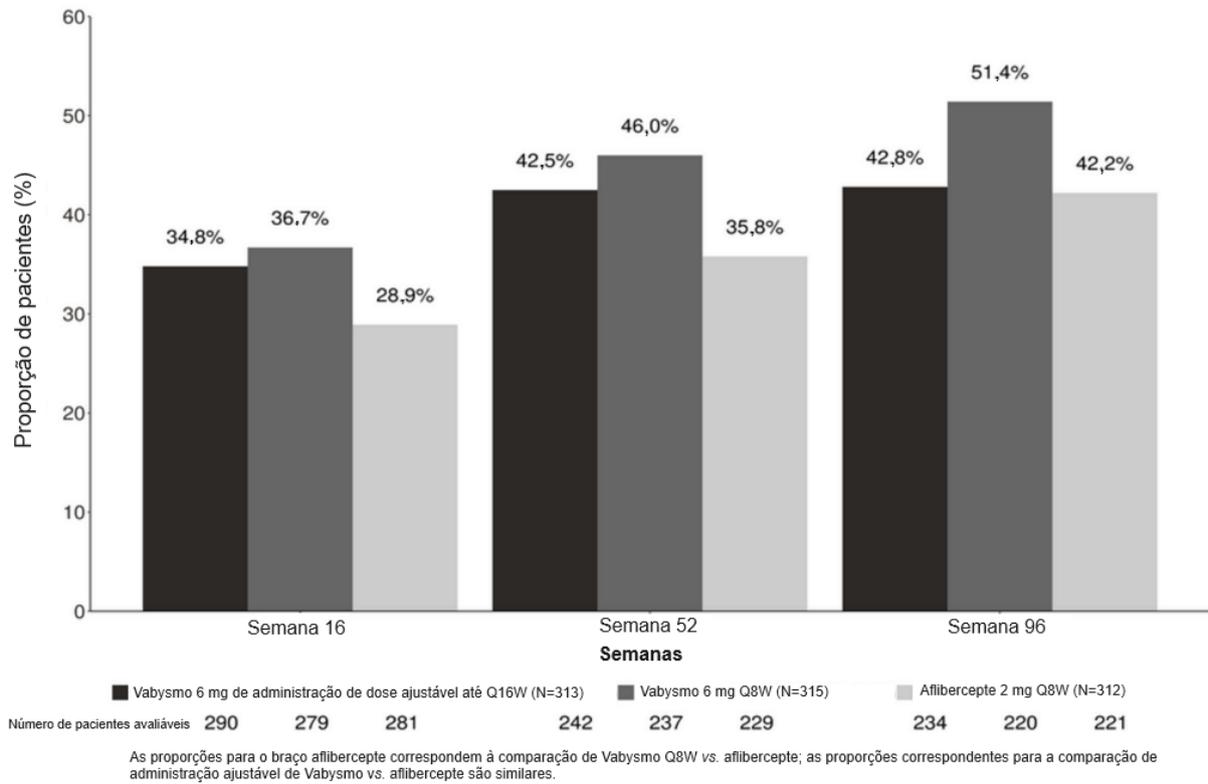
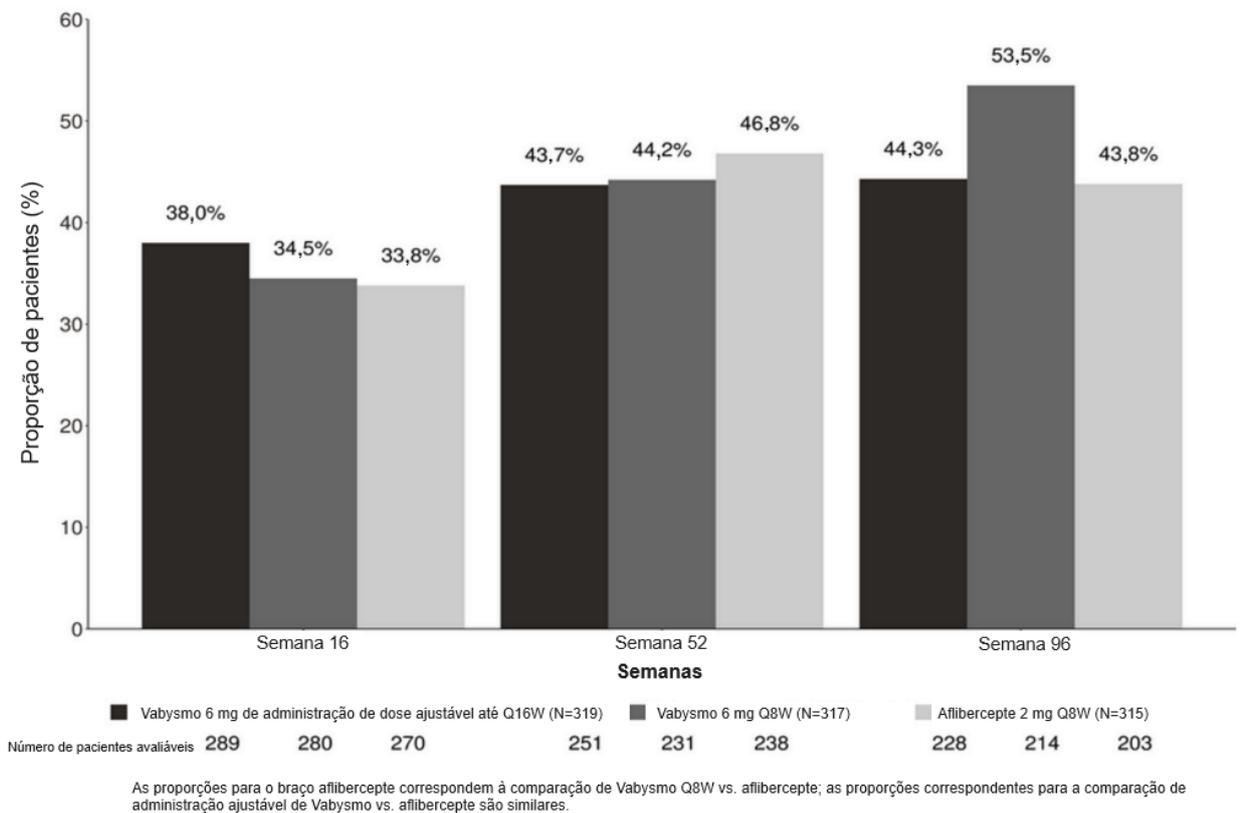


Figura 6. Proporção de pacientes que atingiu melhora de ≥ 2 estágios desde a visita basal na pontuação ETDRS-DRSS na semana 16, semana 52 e semana 96 no estudo RHINE



As proporções de pacientes com novo diagnóstico de DR proliferativa (definido por ETDRS-DRSS de 61 ou pior) desde a visita basal até a semana 96 foram comparáveis entre pacientes tratados com **Vabysmo**[®] Q8W, administração de dose ajustável de **Vabysmo**[®] até Q16W e aflibercepte Q8W nos estudos YOSEMITE e RHINE. Quase nenhum paciente necessitou de vitrectomia (0 a 4 por grupo) ou fotocoagulação panretiniana (PRP) (1 a 2 por grupo) durante os dois anos de duração dos estudos.

Os efeitos do tratamento da DR no subgrupo de pacientes não tratados anteriormente com anti-VEGF antes da participação no estudo foram comparáveis aos observados na população avaliável geral quanto a DR. Os efeitos do tratamento em subgrupos avaliáveis (por exemplo, por idade, sexo, raça, HbA1c basal e acuidade visual basal) em cada estudo foram geralmente consistentes com os resultados na população geral.

Os efeitos do tratamento nos subgrupos por severidade de DR na visita basal foram diferentes e mostraram as maiores melhoras de ≥ 2 estágios na DRSS entre pacientes com DR não proliferativa moderadamente severa e severa, com, aproximadamente, 90% dos pacientes atingindo melhoras. Esses resultados foram comparáveis entre os braços de estudo e comparáveis nas populações gerais e não tratadas anteriormente com anti-VEGF.

A incidência de eventos adversos oculares no olho do estudo foi de 49,7%; 49,2% e 45,4% e de eventos adversos não oculares foi de 73,0%; 74,2% e 75,7% até a Semana 100, nos braços de faricimabe Q8W, faricimabe até Q16W e aflibercepte Q8W, respectivamente (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report – Study GR40306, A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA). Report Number 1102954. May 2021. (CDS version 1.0)
2. Clinical Study Report – Study GR40844, A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE). Report Number 1102955. May 2021. (CDS version 1.0)
3. Clinical Study Report – Study GR40349, A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema (YOSEMITE). Report Number 1102956. May 2021. (CDS version 1.0)
4. Clinical Study Report – Study GR40398, A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema (RHINE). Report Number 1102957. May 2021. (CDS version 1.0)
5. Clinical Study Report – Study GR40349, A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema (YOSEMITE). Report Number 1111791. January 2022. (CDS version 2.0)
6. Clinical Study Report – Study GR40398, A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema (RHINE). Report Number 1112142. January 2022. (CDS version 2.0)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Faricimabe é um anticorpo de imunoglobulina G1 (IgG1) biespecífica humanizada que atua na inibição de duas vias distintas pela neutralização da angiopoietina-2 (Ang-2) e do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A).

Ang-2 causa instabilidade vascular pela promoção de desestabilização endotelial, perda de pericitos e angiogênese patológica, potencializando assim extravasamento e inflamação vascular. Ela também sensibiliza os vasos sanguíneos à atividade de VEGF-A, e isso resulta em desestabilização vascular adicional. Ang-2 e VEGF-A aumentam, de modo sinérgico, a permeabilidade vascular e estimulam a neovascularização.

Por meio da inibição dupla de Ang-2 e VEGF-A, faricimabe reduz a permeabilidade e a inflamação vasculares, inibe a angiogênese patológica e restaura a estabilidade vascular.

Farmacodinâmica

Foi observada redução desde o valor basal nas concentrações oculares livres de Ang-2 e VEGF-A desde o dia 7 e por todo o intervalo de tratamento (na maioria dos pacientes) nos quatro estudos clínicos de fase III.

DMRIn

Nos estudos fase III em paciente com DMRIn (TENAYA e LUCERNE), critérios objetivos visuais e anatômicos pré-especificados e também a avaliação clínica do(a) médico(a) responsável pelo tratamento foram utilizados para orientar decisões de tratamento nos momentos de avaliação da atividade da doença (semanas 20 e 24).

Foram observadas reduções na espessura média do subcampo central (CST) desde a visita basal até a semana 48 com **Vabysmo**[®] e foram comparáveis às observadas com aflibercepte. A redução média de CST desde a visita basal até as visitas de desfecho primário (média nas semanas 40 – 48) foi de -137 μm e -137 μm para **Vabysmo**[®] administrado até cada 16 semanas (Q16W) *versus* -129 μm e -131 μm com aflibercepte nos estudos TENAYA e LUCERNE, respectivamente.

Houve efeito comparável de **Vabysmo**[®] e aflibercepte na redução de fluido intrarretiniano (IRF), fluido sub-retiniano (SRF) e descolamento epitelial pigmentar (PED). Nas visitas de desfecho primário (min-máx, semanas 40 – 48), a proporção de pacientes nos estudos TENAYA e LUCERNE com ausência de IRF, respectivamente, foi: 76%-82% e 78% – 85% em **Vabysmo**[®] *versus* 74% – 85% e 78% – 84% em aflibercepte; ausência de SRF: 70% – 79% e 66% – 78% em **Vabysmo**[®] *versus* 66% – 78% e 62% – 76% em aflibercepte; ausência de PED: 3% – 8% e 3% – 6% em **Vabysmo**[®] *versus* 8% – 10% e 7% – 9% em aflibercepte.

Na semana 48, houve alteração comparável na área total de lesão por neovascularização coroidal (CNV) desde o valor basal nos braços de tratamento (0,0 mm^2 e 0,4 mm^2 em **Vabysmo**[®] *versus* 0,4 mm^2 e 1,0 mm^2 em aflibercepte, nos estudos TENAYA e LUCERNE, respectivamente). Houve redução comparável na área de extravasamento de CNV desde o valor basal entre os braços de tratamento (-3,8 mm^2 e -3,2 mm^2 com **Vabysmo**[®] e -3,0 mm^2 e -2,2 mm^2 com aflibercepte nos estudos TENAYA e LUCERNE, respectivamente).

EMD

Nos estudos fase III em pacientes com EMD (YOSEMITE e RHINE), os parâmetros anatômicos relacionados a edema macular foram parte das avaliações de atividade da doença que orientaram as decisões de tratamento.

As reduções na CST média desde o valor basal foram numericamente maiores em pacientes tratados com **Vabysmo**[®] a cada 8 semanas (Q8W) e administração de dose ajustável de **Vabysmo**[®] até Q16W, em comparação a aflibercepte (Q8W) nas semanas 4 a 100, nos estudos YOSEMITE e RHINE. Maiores proporções de pacientes em ambos os braços **Vabysmo**[®] atingiram ausência de IRF e ausência de EMD (definida como alcance de CST abaixo de 325 μm), conforme medida por tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) com o tempo em ambos os estudos, em comparação ao braço aflibercepte. Foram observadas reduções comparáveis em SRF entre ambos os braços de tratamento com **Vabysmo**[®] e aflibercepte com o tempo em ambos os estudos.

A redução média de CST desde o valor basal até as visitas de desfecho primário (média nas semanas 48 – 56) foi de 207 μm e 197 μm em pacientes tratados com **Vabysmo**[®] Q8W e administração ajustável de **Vabysmo**[®] até Q16W, em comparação a 170 μm em pacientes tratados com aflibercepte Q8W no estudo YOSEMITE. Os resultados foram de 196 μm , 188 μm e 170 μm , respectivamente, no estudo RHINE. Essas reduções médias de CST foram mantidas durante o ano 2. A proporção de pacientes com ausência de EMD nas visitas de desfecho primário (min. – máx., semanas 48 – 56) foi de 77% – 87% e 80% – 82% em pacientes tratados com **Vabysmo**[®] Q8W e administração ajustável de Q16W, em comparação a 64% – 71% em pacientes tratados com aflibercepte Q8W no estudo YOSEMITE. Os resultados foram de 85% – 90%, 83% – 87% e 71% – 77%, respectivamente, no estudo RHINE. Esses resultados foram mantidos durante o ano 2.

Na semana 16, a proporção de pacientes com ausência de IRF foi numericamente maior em pacientes que recebem **Vabysmo**[®] Q8W ou administração ajustável de **Vabysmo**[®] até Q16W *versus* administração de aflibercepte Q8W em ambos os estudos (YOSEMITE: 16% e 22% *versus* 13%; RHINE: 20% e 20% *versus* 13%). As proporções de pacientes com ausência de IRF nas visitas de desfecho primário (min. – máx., semanas 48 – 56) foi de 42% – 48% e 34% – 43% em pacientes tratados com **Vabysmo**[®] Q8W e administração ajustável de **Vabysmo**[®] até Q16W, em comparação a 22% – 25% em pacientes tratados com aflibercepte Q8W no estudo YOSEMITE. Os resultados foram de 39% – 43%, 33% – 41% e 23% – 29%, respectivamente, no estudo RHINE.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Vabysmo[®] é administrado via intravítrea (IVT) para exercer efeitos locais no olho. Não houve estudos clínicos realizados com outras vias de administração.

Com base na análise farmacocinética populacional (que incluiu DMRIn e EMD n = 2.246), estima-se que as concentrações plasmáticas máximas de faricimabe livre (não ligado a VEGF-A e Ang-2) (C_{máx}) ocorram, aproximadamente, dois dias após a administração. A média (\pm SD) da C_{máx} plasmática é estimada em 0,23 (0,07)

µg/ml e 0,22 (0,07) µg/ml, respectivamente, em pacientes com DMRIn e EMD / DR. Após administrações repetidas, as concentrações plasmáticas médias de faricimabe livre são estimadas em 0,002 – 0,003 µg/ml para a dosagem Q8W.

Faricimabe apresentou farmacocinética proporcional à dose (com base na C_{máx} e AUC) no intervalo de doses de 0,5 mg – 6 mg. Não houve acúmulo aparente de faricimabe no humor vítreo ou no plasma após a administração mensal.

Distribuição

As concentrações plasmáticas máximas livres de faricimabe são previstas como sendo, aproximadamente, 600 e 6.000 vezes menores que no humor aquoso e vítreo, respectivamente, e abaixo da afinidade de ligação para VEGF e Ang-2. Portanto, os efeitos farmacodinâmicos sistêmicos são improváveis, adicionalmente embasados pela ausência de alterações significativas na concentração plasmática livre de VEGF e Ang-2 após tratamento com faricimabe em estudos clínicos.

A análise de farmacocinética populacional demonstrou um efeito da idade e peso corporal na farmacocinética ocular ou sistêmica de faricimabe, respectivamente. Ambos os efeitos foram considerados não clinicamente significativos; não é necessário ajuste de dose.

Metabolismo

O metabolismo de faricimabe não foi estudado diretamente, uma vez que os anticorpos monoclonais são eliminados principalmente por catabolismo. É esperado que o faricimabe seja catabolizado nos lisossomos em pequenos peptídeos e aminoácidos, que podem ser excretados por via renal, de maneira semelhante à eliminação de IgG endógena.

Eliminação

O perfil de concentração-tempo de faricimabe no plasma diminuiu em paralelo com os perfis de concentração-tempo vítreo e aquoso. A meia vida ocular média estimada, e a meia vida sistêmica aparente é de 7,5 dias após a administração intravítrea.

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **Vabysmo**[®] em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

População geriátrica

Nos quatro estudos clínicos de fase III, aproximadamente 60% (1.149/1.929) dos pacientes randomizados ao tratamento com **Vabysmo**[®] tinham ≥ 65 anos de idade. A análise farmacocinética populacional mostrou um efeito da idade na farmacocinética ocular de faricimabe. O efeito foi considerado não clinicamente significativo. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com 65 anos ou mais (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos específicos que envolviam pacientes com insuficiência renal tratados com **Vabysmo**[®]. A análise farmacocinética de pacientes em todos os estudos clínicos, dos quais 64% tinham insuficiência renal (leve 38%, moderada 24% e grave 2%), não revelou diferenças em relação à farmacocinética sistêmica de faricimabe após administração intravítrea de **Vabysmo**[®]. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos específicos que envolviam pacientes com insuficiência hepática tratados com **Vabysmo**[®]. No entanto, nenhuma consideração especial é necessária nessa população, porque o metabolismo ocorre via proteólise e não depende da função hepática.

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Outros

A farmacocinética sistêmica de **Vabysmo**[®] não foi influenciada pela raça nos estudos clínicos, que foram conduzidos com amostras compostas predominantemente por indivíduos brancos e asiáticos. O sexo não demonstrou possuir uma influência clinicamente relevante na farmacocinética sistêmica de **Vabysmo**[®]. Nenhum ajuste de dose é necessário.

Segurança não clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos para estabelecer o potencial carcinogênico de **Vabysmo**[®].

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos para estabelecer o potencial mutagênico de **Vabysmo**[®].

Comprometimento da fertilidade

Embora os componentes anti-VEGF e anti-Ang2 possam significar risco potencial para a reprodução baseado no mecanismo teórico, a exposição sistêmica decorrente do tratamento intravítreo sugere que esse risco pode ser insignificante. Nenhum efeito sobre a fertilidade foi observado em um estudo de 6 meses em macacos *cynomolgus* que receberam **Vabysmo**[®].

Toxicidade reprodutiva

Foi demonstrado que a inibição do VEGF causa malformações, reabsorção embriofetal e diminuição do peso fetal. A inibição do VEGF também demonstrou afetar o desenvolvimento folicular, a função do corpo lúteo e a fertilidade. Não estão disponíveis estudos específicos que abordem os efeitos da inibição da Ang-2 na gravidez. Com base em informações não clínicas, a inibição de Ang-2 pode levar a efeitos comparáveis à inibição de VEGF. A exposição sistêmica após a administração ocular de **Vabysmo**[®] é muito baixa.

Nenhum efeito nos órgãos reprodutivos foi observado em um estudo com macacos *cynomolgus* de 6 meses que receberam **Vabysmo**[®]. Nenhum efeito sobre a gravidez ou fetos foi observado em um estudo de desenvolvimento embriofetal em macacos *cynomolgus* grávidas que receberam 5 injeções intravenosas (IV) semanais de **Vabysmo**[®], começando no dia 20 de gestação com 1 mg/kg ou 3 mg/kg. A exposição sérica (C_{máx}) em macacos na dose do nível sem efeitos adversos observáveis (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) de 3 mg/kg foi 500 vezes maior do que a exposição em humanos com uma dose de 6 mg administrada por injeção intravítrea uma vez a cada 4 semanas.

Em macacos *cynomolgus* grávidas, as injeções IV de faricimabe, resultando em exposição sérica (C_{máx}) superior a 500 vezes a exposição humana máxima, não provocaram toxicidade no desenvolvimento ou teratogenicidade e não tiveram efeito sobre o peso ou a estrutura da placenta, embora, com base em seu efeito farmacológico, faricimabe deve ser considerado como potencialmente teratogênico e embrio/fetotóxico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vabysmo[®] é contraindicado a pacientes com infecções oculares ou perioculares, ativas ou suspeitas.

Vabysmo[®] é contraindicado a pacientes com inflamação intraocular ativa.

Vabysmo[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a faricimabe ou a qualquer um dos excipientes. As reações de hipersensibilidade podem se manifestar como erupção cutânea, prurido, urticária, eritema ou inflamação intraocular grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado deverão ser registrados claramente.

Reações relacionadas à injeção intravítrea

Injeções intravítreas, e isso inclui aquelas com **Vabysmo**[®], foram associadas à endoftalmite, à inflamação intraocular, ao descolamento de retina regmatógeno e à laceração retiniana. As técnicas assépticas adequadas de injeção deverão ser sempre utilizadas ao administrar **Vabysmo**[®]. Os pacientes deverão ser instruídos a relatar quaisquer sintomas, como dor, perda de visão, fotofobia, visão turva, moscas volantes ou vermelhidão, sugestivos de endoftalmite ou qualquer dos eventos mencionados sem atraso, para permitir o tratamento imediato e adequado. Pacientes com maior frequência de injeções podem ter maior risco de complicações relacionadas ao procedimento.

Foi observado aumento temporário na pressão intraocular (PIO) no período de 60 minutos após a injeção intravítrea, isso inclui aquelas com **Vabysmo**[®]. É necessário que haja precaução especial em pacientes com glaucoma mal controlado (não injetar **Vabysmo**[®] enquanto a PIO for ≥ 30 mmHg). Em todos os casos, a PIO e a perfusão do nervo óptico deverão ser monitoradas e tratadas adequadamente.

Efeitos sistêmicos

Foram relatados eventos adversos sistêmicos, que incluem eventos tromboembólicos arteriais, após a injeção intravítrea de inibidores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e há risco teórico de que possam estar relacionados à inibição de VEGF. Nos estudos clínicos com faricimabe em pacientes com DMRI e EMD, uma baixa taxa de incidência de eventos tromboembólicos arteriais foi observada. Existem dados limitados sobre a segurança do tratamento com faricimabe em pacientes com EMD com hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) e doença vascular, e em pacientes com DMRI com ≥ 85 anos de idade.

Imunogenicidade

Como com toda proteína terapêutica, há potencial para resposta imune com **Vabysmo**[®]. Os pacientes deverão ser instruídos a informar seu(sua) médico(a) sobre quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular, como perda de visão, dor ocular, aumento da sensibilidade à luz, moscas volantes ou piora da vermelhidão ocular, que podem ser um sinal clínico atribuído à hipersensibilidade.

Tratamento bilateral

A segurança e a eficácia de **Vabysmo**[®] administrado em ambos os olhos concomitantemente não foram estudadas. O tratamento bilateral pode causar reações adversas oculares bilaterais e/ou potencialmente levar a um aumento na exposição sistêmica, o que pode aumentar o risco de reações adversas sistêmicas. Até que os dados para uso bilateral estejam disponíveis, este é um risco teórico para o faricimabe.

Uso concomitante de outro anti-VEGF

Não há dados disponíveis sobre o uso concomitante de **Vabysmo**[®] com medicamentos anti-VEGF no mesmo olho. Faricimabe não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos anti-VEGF (sistêmicos ou oculares).

Suspensão do tratamento

O tratamento deverá ser suspenso em pacientes com:

- Descolamento de retina regmatógeno, buraco macular estágio 3 ou 4, ruptura da retina. O tratamento não deverá ser retomado até que um reparo adequado tenha sido realizado.
- Redução relacionada ao tratamento na melhor acuidade visual corrigida (BCVA) de ≥ 30 letras em comparação à última avaliação de acuidade visual. O tratamento não deverá ser retomado antes do próximo tratamento agendado.
- Pressão intraocular de ≥ 30 mmHg
- Hemorragia sub-retiniana envolvendo o centro da fóvea ou, se o tamanho da hemorragia for $\geq 50\%$, da área total da lesão.
- Cirurgia intraocular realizada ou planejada nos 28 dias anteriores ou seguintes. O tratamento não deverá ser retomado antes do próximo tratamento agendado

Laceração do epitélio pigmentar da retina

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de laceração do epitélio pigmentar da retina após terapia anti-VEGF para DMRIn incluem um descolamento epitelial pigmentar grande e/ou elevado. Ao iniciar a terapia com **Vabysmo**[®], recomenda-se cautela em pacientes com esses fatores de risco para lacerações do epitélio pigmentar da retina.

Populações com dados limitados

Há apenas experiência limitada no tratamento de pacientes com DMRIn com ≥ 85 anos, com EMD com diabetes tipo I, HbA1c acima de 10%, pacientes com risco elevado de retinopatia diabética proliferativa (DR), hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) e doença vascular, intervalos de dosagem mantidos menores que Q8W, ou DMRIn e EMD com infecções sistêmicas ativas. A informação de segurança sobre intervalos entre administrações continuadas de 8 semanas ou menos é limitada, podendo estes estar associados a um maior risco de reações adversas oculares e sistêmicas, incluindo reações adversas graves. Também não há experiência de tratamento com **Vabysmo**[®] em pacientes diabéticos com hipertensão não controlada. Essa ausência de informação deverá ser considerada pelo(a) médico(a) ao tratar esses pacientes.

Uso em populações especiais

Homens e mulheres com potencial reprodutivo

Fertilidade

Não foram realizados estudos reprodutivos ou de fertilidade. Nenhum efeito nos órgãos reprodutivos ou na fertilidade foi observado em um estudo de 6 meses em macacos *cynomolgus* que receberam **Vabysmo**[®]. A inibição do VEGF demonstrou afetar o desenvolvimento folicular, a função do corpo lúteo e a fertilidade. Com base no mecanismo de ação dos inibidores de VEGF e Ang-2, há risco potencial para a capacidade reprodutiva feminina e para o desenvolvimento embrionário, no entanto, o risco é considerado baixo por causa da baixa exposição sistêmica após administração ocular (vide item “3. Características Farmacológicas”).

Contracepção

Pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo deverão utilizar contracepção durante o tratamento com **Vabysmo**[®] e por, no mínimo, 3 meses após a última dose de **Vabysmo**[®].

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não existem dados sobre a utilização de **Vabysmo**[®] em mulheres grávidas. A exposição sistêmica ao faricimabe é baixa após administração ocular, mas devido ao seu mecanismo de ação (ou seja, inibição do VEGF), o faricimabe deve ser considerado como potencialmente teratogênico e embrio/fetotóxico (vide item “3. Características Farmacológicas”).

Nenhum efeito adverso foi observado em um estudo em macacas *cynomologus* grávidas que receberam **Vabysmo**[®] por via intravenosa durante o período de organogênese em doses que atingiram mais de 500 vezes a exposição humana sistêmica prevista de **Vabysmo**[®] após o tratamento de um único olho (vide item “3. Características Farmacológicas”). Não se sabe se **Vabysmo**[®] pode atravessar a placenta ou causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Com base no mecanismo de ação dos inibidores de VEGF e Ang-2, existe risco potencial para a capacidade reprodutiva feminina e para o desenvolvimento embriofetal. Embora a exposição sistêmica após a administração ocular seja muito baixa, **Vabysmo**[®] não deve ser usado durante a gravidez, a menos que o benefício potencial à paciente supere o risco potencial para o feto.

Parto e trabalho de parto

O uso seguro de **Vabysmo**[®] durante o parto e trabalho de parto não foi estabelecido.

Lactação

Não se sabe se **Vabysmo**[®] é excretado no leite materno. Não foram realizados estudos para avaliar o impacto do **Vabysmo**[®] na produção de leite ou na sua presença no leite materno. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite humano com potencial de absorção e danos ao crescimento e desenvolvimento infantil, deve-se ter cuidado quando **Vabysmo**[®] é administrado a mulheres a amamentar. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de utilizar **Vabysmo**[®] e quaisquer efeitos adversos potenciais do **Vabysmo**[®] sobre a criança amamentada.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **Vabysmo**[®] em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

Nos quatro estudos clínicos de fase III, aproximadamente 60% (1.149 / 1.929) dos pacientes randomizados ao tratamento com **Vabysmo**[®] tinham ≥ 65 anos de idade. Nenhuma diferença significativa na eficácia ou na segurança de **Vabysmo**[®] foi observada com o aumento da idade nesses estudos (vide itens 3. Características Farmacológicas e 8. Posologia e Modo de usar).

Comprometimento renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal (vide itens “3. Características Farmacológicas” e “8. Posologia e Modo de usar”).

Comprometimento hepático

A segurança e a eficácia **Vabysmo**[®] em pacientes com comprometimento hepático não foram estabelecidas (vide itens “3. Características Farmacológicas” e “8. Posologia e Modo de usar”).

Abuso e dependência do medicamento

Não há evidências de que **Vabysmo**[®] tenha potencial para causar abuso e dependência da droga.

Capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas

Vabysmo[®] poderá causar influência mínima na capacidade de dirigir e utilizar máquinas causada por possíveis distúrbios visuais temporários após a injeção intravítrea e exame ocular associado. Os pacientes não deverão dirigir ou operar máquinas até recuperação suficiente da função visual.

Outras

Até o momento, não há informações de que **Vabysmo**[®] (faricimabe) possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com **Vabysmo**[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenamento

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congelar. Não agitar.

Manter o frasco na embalagem externa original para proteger da luz.

Antes do uso, o frasco não aberto de **Vabysmo**[®] deverá ser mantido em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, por até 24 horas. Certificar-se de que a injeção seja administrada imediatamente após a preparação da dose.

Prazo de validade

Este medicamento não deve ser utilizado após a data de validade (“Val:”) presente na embalagem.

Este medicamento possui prazo de validade de 30 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Vabysmo[®] é uma solução estéril, sem conservante, límpida a opalescente, incolor a amarela amarronzada.

Vabysmo[®] deve ser inspecionado visualmente após a remoção do refrigerador e antes da administração. Se partículas, turvação ou descoloração forem visíveis, o frasco não deve ser usado.

O conteúdo do frasco e a agulha de transferência com filtro são estéreis e de uso único. Não use se a embalagem, frasco e/ou agulha de transferência com filtro estiverem danificados ou vencidos.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado.

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vabysmo[®] deverá ser administrado por um(a) médico(a) qualificado(a) e experiente em injeções intravítreas. Cada frasco deverá ser utilizado apenas para o tratamento de um único olho.

Posologia

Degeneração macular relacionada à idade neovascular (DMRI_n)

A dose recomendada para **Vabysmo**[®] é de 6 mg (0,05 ml) administrada por injeção intravítrea a cada 4 semanas (mensalmente) para as primeiras 4 doses.

Posteriormente, recomenda-se uma avaliação da atividade da doença com base nos resultados anatômicos e/ou visuais, 20 e/ou 24 semanas após o início do tratamento, para que o tratamento possa ser individualizado. Em pacientes sem atividade da doença, deve ser considerada a administração de faricimabe a intervalos de 16 semanas (4 meses). Em pacientes com atividade da doença, deve considerar-se o tratamento a cada 8 semanas (2 meses) ou 12 semanas (3 meses). Existem dados de segurança limitados sobre intervalos de tratamento de 8 semanas ou menos entre as injeções. O monitoramento entre as visitas de administração deve ser programado com base no estado do paciente e segundo o critério do médico, mas não há necessidade de monitoramento mensal entre as injeções.

Edema macular diabético (EMD)

A dose recomendada para **Vabysmo**[®] é de 6 mg (0,05 ml) administrada por injeção intravítrea a cada 4 semanas (mensalmente) para as primeiras 4 doses.

Posteriormente, o tratamento é individualizado utilizando uma abordagem de tratamento e extensão (*treat-and-extend*). Com base na avaliação do médico sobre os resultados anatômicos e/ou visuais do paciente, o intervalo entre doses pode ser estendido até cada 16 semanas (4 meses), em incrementos de até 4 semanas. Se os resultados anatômicos e/ou visuais se alterarem, o intervalo de tratamento deve ser ajustado em conformidade, e deve ser implementada uma redução do intervalo se os resultados anatômicos e/ou visuais se deteriorarem (vide item “2. Resultados de Eficácia”). Não foram estudados intervalos entre injeções inferiores a 4 semanas. O monitoramento entre as visitas de administração deve ser programado com base no estado do paciente e segundo o critério do médico, mas não há necessidade de monitoramento mensal entre as injeções.

Duração do tratamento

Vabysmo[®] destina-se ao tratamento de longa duração. Se os resultados visuais e/ou anatômicos indicarem que o paciente não está se beneficiando com a continuação do tratamento, o tratamento deve ser descontinuado.

Dose atrasada ou perdida

Se uma dose for atrasada ou esquecida, o(a) paciente deve retornar para ser avaliado(a) pelo(a) médico(a) na próxima visita disponível e continuar a dosagem, a depender do critério do(a) médico(a).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes ≥ 65 anos de idade (vide item “3. Características Farmacológicas”). Os dados de segurança em doentes com DMRIn com mais de 85 anos são limitados (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal (vide item “3. Características Farmacológicas”).

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática (vide item “3. Características Farmacológicas”).

População pediátrica

Não existe uso relevante deste medicamento na população pediátrica para as indicações de DMRIn e EMD.

Método de administração

Somente para uso intravítreo.

Vabysmo[®] deve ser inspecionado visualmente para detecção de partículas e descoloração antes da administração, e se presente, o frasco não deve ser utilizado.

O procedimento de injeção intravítrea deve ser realizado sob condições assépticas, o que inclui o uso de desinfecção cirúrgica das mãos, um campo estéril e um espéculo de pálpebra estéril (ou equivalente). O histórico médico do paciente para reações de hipersensibilidade deve ser cuidadosamente avaliado antes da realização do procedimento intravítreo (vide item “9. Reações adversas”). Antes da injeção deve ser administrada anestesia adequada e um microbicida tópico de largo espectro para desinfetar a pele periocular, a pálpebra e a superfície ocular.

A agulha para injeção deve ser inserida 3,5 a 4,0 mm posterior ao limbo na cavidade vítrea, evitando o meridiano horizontal e apontando para o centro do globo. O volume de injeção de 0,05 ml é então administrado lentamente; nas injeções seguintes deve ser utilizado um local escleral diferente.

Após a injeção, o medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as normas locais.

Imediatamente após a injeção intravítrea, os pacientes deverão ser monitorados quanto à elevação na pressão intraocular. O monitoramento adequado poderá ser composto de verificação da perfusão da cabeça do nervo óptico ou tonometria. Caso necessário, equipamento estéril para paracentese deverá estar disponível.

Após a injeção intravítrea, os pacientes deverão ser instruídos a relatar quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite (por exemplo, perda da visão, dor ocular, vermelhidão do olho, fotofobia, visão turva) sem atraso.

Para instruções sobre o manuseio do medicamento antes da administração, vide subitem “Instruções de Uso”.

Instruções de uso

Preparação para administração

Antes de iniciar:

-
- Leia todas as instruções cuidadosamente antes de administrar **Vabysmo**[®].
 - O **kit** de **Vabysmo**[®] inclui 1 frasco de vidro e 1 agulha com filtro para transferência. O frasco de vidro é apenas para dose única. A agulha com filtro é apenas para uso único.
 - **Vabysmo**[®] deverá ser armazenado sob refrigeração em temperaturas entre 2 e 8 °C.
 Não congelar.
 Não agitar.
 - Deixar **Vabysmo**[®] atingir temperatura ambiente, entre 15 e 30°C antes de prosseguir com a administração. Manter o frasco na embalagem externa original para proteger da luz.
 - O frasco de **Vabysmo**[®] poderá ser mantido em temperatura ambiente por até 24 horas.
 - O frasco de **Vabysmo**[®] deverá ser inspecionado visualmente antes da administração. **Vabysmo**[®] é uma solução líquida límpida a opalescente e incolor a amarela-amarronzada.
 Não usar se partículas, turvação ou descoloração forem visíveis.
 Não use se a embalagem, frasco e/ou agulha com filtro para transferência estiverem vencidos, danificados ou violados (vide **Figura A**).
 - Usar técnica asséptica para realizar a preparação da injeção intravítrea.
-



Figura A

Instruções para o uso do frasco

1. Reunir os materiais a seguir:

- 1 frasco de **Vabysmo**[®] (incluído)
- 1 agulha com ponta romba, estéril, para transferência (retirada do conteúdo do frasco), com filtro de 5 micra, calibre 18-gauge x 1½ polegada, 1,2 mm x 40 mm (incluída)
- 1 seringa estéril de 1 ml Luer Lock com uma marca de dose de 0,05 ml (**não incluída**)
- 1 agulha estéril para injeção calibre 30-gauge x ½ polegada (**não incluída**)

Observar que 1 agulha de injeção calibre 30-gauge é recomendada para evitar aumento de forças de injeção que poderiam ser apresentadas com agulhas de menor diâmetro.

- Algodão com álcool (**não incluído**).

2. Para garantir que todo o líquido se deposite no fundo do frasco, coloque o frasco na vertical sobre uma superfície plana (por cerca de 1 minuto) após a remoção da embalagem (vide **Figura B**). Gentilmente bata no frasco com o dedo (vide **Figura C**), pois o líquido pode aderir na parte superior do frasco.



Figura B



Figura C

3. Retirar a tampa destacável do frasco (vide **Figura D**) e limpar o septo do frasco com um algodão com álcool (vide **Figura E**).



Figura D

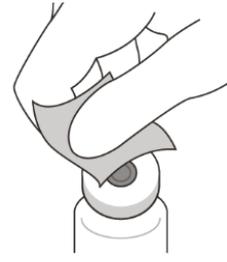


Figura E

-
4. Conectar de modo asséptico e firme a agulha de transferência com filtro calibre 18-gauge x 1½ polegada em uma seringa de 1 ml Luer Lock (vide **Figura F**).
-

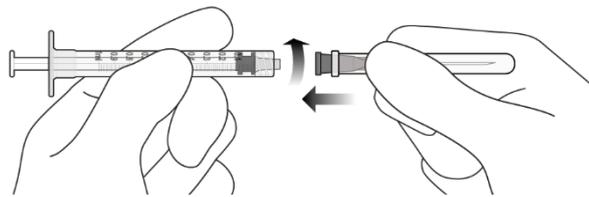


Figura F

-
5. Utilizando técnica asséptica, empurrar a agulha de transferência com filtro para o centro do septo do frasco (vide **Figura G**), empurrar até o final, então inclinar o frasco levemente de modo que a agulha toque a extremidade do fundo do frasco (vide **Figura H**).
-

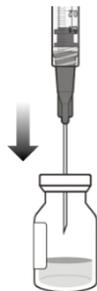


Figura G

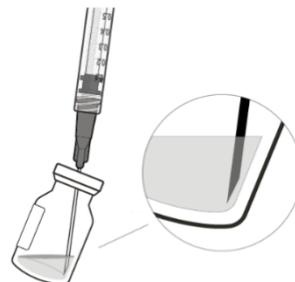


Figura H

-
6. Segurar o frasco levemente inclinado e retirar **lentamente** todo o líquido do frasco (vide **Figura I**). Manter a extremidade chanfrada da agulha de transferência com filtro submersa no líquido, para evitar a introdução de ar.
-

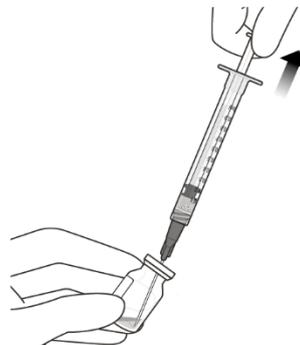


Figura I

-
7. Garantir que o êmbolo seja puxado suficientemente para trás ao esvaziar o frasco, para esvaziar completamente a agulha de transferência com filtro (vide **Figura I**).
-
8. Desconectar a agulha de transferência com filtro da seringa e descartá-la de acordo com as normas locais.

Não usar a agulha de transferência com filtro para a injeção intravítrea.

-
9. Conectar de modo asséptico e firme uma agulha de injeção calibre 30-gauge x ½ polegada na seringa Luer Lock (vide **Figura J**).
-

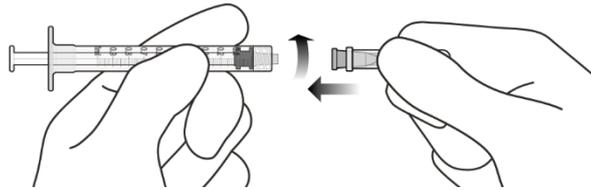


Figura J

-
10. Retirar cuidadosamente o protetor plástico da agulha, puxando-o diretamente para fora.
-
11. Para verificar bolhas de ar, segurar a seringa com a agulha apontando para cima. Caso haja quaisquer bolhas de ar, bater gentilmente na seringa com seu dedo até que as bolhas subam para o topo (vide **Figura K**).
-

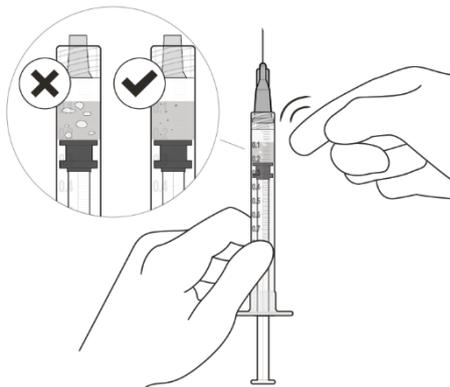


Figura K

-
12. Expelir cuidadosamente o ar da seringa e agulha e empurrar **lentamente** o êmbolo para alinhar a extremidade da tampa de borracha para a marca de dose de 0,05 ml. A seringa está pronta para a injeção (vide **Figura L**). Certificar-se de que a injeção seja administrada **imediatamente** após a preparação da dose.
-

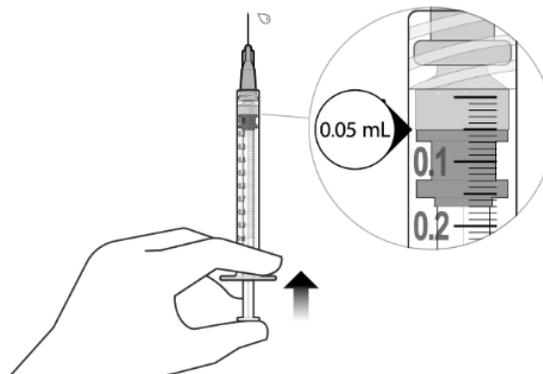


Figura L

13. Injetar lentamente até que a tampa de borracha atinja a extremidade da seringa para fornecer o volume de 0,05 ml. Confirmar a administração da dose completa verificando que a tampa de borracha tenha atingido a extremidade do corpo da seringa.

O excesso de volume deve ser expelido antes da injeção. A dose de injeção deve ser ajustada para a marca da dose de 0,05 ml para evitar sobredosagem.

Qualquer material residual ou medicamento não usado deverá ser descartado de acordo com as normas locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Resumo do perfil de segurança

Um total de 3.213 pacientes constituiu a população de segurança nos quatro estudos clínicos de Fase III (1.926 pacientes tratados com **Vabysmo**[®]; 664 em DMRIn e 1.262 em EMD).

As reações adversas mais graves foram uveíte (0,5%), endoftalmite (0,3%), vitreíte (0,3%), laceração de retina (0,2%) e descolamento de retina regmatogênico (< 0,1%).

As reações adversas relatadas com mais frequência em pacientes tratados com **Vabysmo**[®] foram catarata (11%), hemorragia conjuntival (7%), aumento da pressão intraocular (4%), moscas volantes vítreas (4%), dor ocular (3%) e laceração epitelial do pigmento da retina (apenas para DMRIn) (3%).

Resumo tabulado das reações adversas dos ensaios clínicos

Os dados de segurança descritos a seguir incluem todas as reações adversas dos dados agrupados de quatro estudos clínicos de fase III nas indicações DMRIn e EMD, com possibilidade razoável de atribuição de causalidade ao procedimento de injeção ou medicamento.

As reações adversas são listadas de acordo com a classe de sistema orgânico MedDRA e classificadas por frequência com uso da seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabela 4: Resumo das reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com Vabysmo[®] em estudos clínicos de fase III

| Reações adversas | Vabysmo [®] n = 1.926 | Categoria de frequência |
|--|-----------------------------------|-------------------------|
| Transtornos oculares | | |
| Catarata | 10,7% | Muito comum |
| Hemorragia conjuntival | 7,3% | Comum |
| Aumento de pressão intraocular | 3,6% | Comum |
| Moscas volantes | 3,6% | Comum |
| Laceração do epitélio pigmentar da retina (apenas DMRIn) | 2,9% | Comum |
| Dor ocular | 2,5% | Comum |
| Aumento na lacrimação | 1,1% | Comum |
| Desconforto ocular | 0,9% | Incomum |
| Irritação no olho | 0,8% | Incomum |
| Prurido ocular | 0,8% | Incomum |
| Abrasão de córnea | 0,7% | Incomum |
| Hiperemia ocular | 0,6% | Incomum |
| Visão turva | 0,6% | Incomum |
| Uveíte | 0,5% | Incomum |

| | | |
|---------------------------------------|--------|---------|
| Redução da acuidade visual | 0,5% | Incomum |
| Iridociclite | 0,4% | Incomum |
| Irite | 0,4% | Incomum |
| Sensação de corpo estranho | 0,4% | Incomum |
| Hemorragia vítrea | 0,4% | Incomum |
| Endoftalmite | 0,3% | Incomum |
| Vitreíte | 0,3% | Incomum |
| Hiperemia conjuntival | 0,2% | Incomum |
| Laceração de retina | 0,2% | Incomum |
| Descolamento de retina regmatogênico | < 0,1% | Rara |
| Redução temporária da acuidade visual | < 0,1% | Rara |

Descrição de reações adversas selecionadas dos estudos clínicos

Há risco teórico de eventos tromboembólicos arteriais, que incluem acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, após uso intravítreo de inibidores de VEGF. Foi observada baixa incidência de eventos tromboembólicos arteriais nos estudos clínicos de **Vabysmo**[®] em pacientes com DMRIn e EMD. Entre as indicações, não foi observada diferença notável entre os grupos tratados com **Vabysmo**[®] e o comparador.

Experiência pós-comercialização

Casos raros de vasculite retiniana e/ou vasculite oclusiva retiniana foram relatados espontaneamente no período pós-comercialização. Vasculite retiniana e vasculite oclusiva retiniana também foram relatadas em pacientes tratados com terapias intravítreas.

Transtornos oculares: vasculite retiniana, vasculite oclusiva retiniana.

Imunogenicidade

Existe um potencial para uma resposta imune em pacientes tratados com faricimabe (vide item “5. Advertências e Precauções”). Após a administração de faricimabe por até 48 (DMRIn) e 100 (EMD) semanas, anticorpos antifaricimabe emergentes do tratamento foram detectados em aproximadamente 10,4% e 9,6% dos pacientes com DMRIn e EMD, respectivamente. O significado clínico dos anticorpos antifaricimabe na segurança não é claro neste momento. A incidência de inflamação intraocular em pacientes positivos para anticorpos antifaricimabe foi de 5/75 (6,7%; DMRIn) e 15/128 (11,7%; EMD), e em pacientes negativos para anticorpos antifaricimabe foi de 7/582 (1,2%; DMRIn) e 5/1124 (0,4%; EMD). A incidência de reações adversas oculares graves em pacientes positivos para anticorpos antifaricimabe foi de 3/75 (4,0%; DMRIn) e 14/128 (10,9%; EMD) e em pacientes negativos para anticorpos antifaricimabe foi de 8/582 (1,4%; DMRIn) e 45/1124 (4,0%; EMD). Os anticorpos antifaricimabe não foram associados a um impacto na eficácia clínica ou na farmacocinética sistêmica.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses superiores ao regime posológico recomendado não foram estudadas. A superdosagem com volume de injeção superior ao recomendado pode aumentar a pressão intraocular (PIO).

Em caso de superdosagem, a PIO deve ser monitorada, e, se considerado necessário pelo(a) médico(a) responsável pelo tratamento, deve ser iniciado o tratamento adequado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0100.0675

Farm. Resp.: Liana Gomes de Oliveira - CRF-SP n° 32.252

Fabricado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraust, Suíça

Importado por: **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – CEP 04730-903 – São Paulo – SP

CNPJ 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/12/2023.

CDS 5.0_Prof



Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|----------------------|---|--|----------------------|---|-------------------|--|-------------------|--------------------------------|
| Data do expediente | Número do expediente | Assunto | Data do expediente | Número do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS)* | Apresentações relacionadas |
| 16/11/2023 | 1271799/23-5 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 30/06/2021 | 2531954/21-0 | 1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo | 03/07/2023 | NA | VP/VPS | Solução injetável 120 mg/ml |
| 05/12/2023 | Não disponível | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/12/2023 | Não disponível | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/12/2023 | 2. Resultados de eficácia 9. Reações adversas | VP/VPS | Solução injetável 120 mg/ml |

* VP = Bulas para o Paciente; VPS = Bulas para o Profissional de Saúde.